

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

1/3,LS,AB/2 (Item 1 from file: 351)

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011387252

WPI Acc No: 1997-365159/ 199734

XRAM Acc No: C97-117220

XRPX Acc No: N97-303435

Preparation of medicinal composition containing calcium sulphate - comprises mixing sterilised semihydrate with water under controlled mixing conditions at reduced pressure

Patent Assignee: CORIMED KUNDENORIENTIERTE MEDIZINPRODUKT (COPRI-N)

Inventor: BAUER H J; DINGELDEIN E; MALZER W; SATTIG C; WUEST E

Number of Countries: 017 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19620117	C1	19970724	DE 1020117	A	19960518	199734 B
EP 807432	A2	19971119	EP 97105972	A	19970411	199751
EP 807432	B1	20020717	EP 97105972	A	19970411	200254
DE 59707709	G	20020822	DE 507709	A	19970411	200263
			EP 97105972	A	19970411	
ES 2177855	T3	20021216	EP 97105972	A	19970411	200306

Priority Applications (No Type Date): DE 1020117 A 19960518

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

DE 19620117	C1	5		A61K-033/06	
-------------	----	---	--	-------------	--

EP 807432	A2	G	5	A61K-009/22	
-----------	----	---	---	-------------	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI NL
RO SE SI

EP 807432	B1	G		A61K-009/22	
-----------	----	---	--	-------------	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI NL
RO SE SI

DE 59707709	G		A61K-009/22	Based on patent EP 807432	
-------------	---	--	-------------	---------------------------	--

ES 2177855	T3		A61K-009/22	Based on patent EP 807432	
------------	----	--	-------------	---------------------------	--

Abstract (Basic): DE 19620117 C

Preparation of medicinal composition containing calcium sulphate, comprises:

(a) radiation sterilising high purity calcium sulphate semi hydrate powder (I);

(b) mixing 4-6 wt. parts (I) with 3-5 wt. parts of sterile water in a container;

(c) closing the container and lowering the pressure in the container to 1-500 mbar;

(d) stirring the mixture in the container for 1-3 min, and

(e) returning the pressure in the container to normal.

USE - The product may be prepared with water containing active substances (claimed). It is used for healing the body. It may be used internally as an injectable paste, to form implants.

ADVANTAGE - The product has better biocompatibility. It can be prepared with high reproducibility.

Dwg.0/0

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Patentschrift
⑯ DE 196 20 117 C1

⑯ Int. Cl. 6:
A 61 K 33/06
A 61 L 2/08
A 61 L 27/00
A 61 L 15/08

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑯ Patentinhaber:

Corimed Kundenorientierte Medizinprodukte GmbH,
64807 Dieburg, DE

⑯ Vertreter:

Zenz, Helber, Hosbach & Partner, 64673
Zwingenberg

⑯ Erfinder:

Bauer, Hans Jörg, Dipl.-Ing., 55234 Flomborn, DE;
Dingeldein, Elvira, Dr., 63303 Dreieich, DE; Malzer,
Wolfgang, 64295 Darmstadt, DE; Wüst, Edgar, 63110
Rodgau, DE; Sattig, Christoph, 64807 Dieburg, DE

⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

EP 0 59 087 A1

⑯ Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfathaltigen medizinischen Präparats und calciumsulfathaltiges
medizinisches Präparat

⑯ Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat, calciumsulfathaltiger medizinischer Formkörper sowie Verfahren zur Herstellung von Präparat und Formkörper, bei welchen die positiven Eigenschaften von Calciumsulfat, insbesondere dessen Biokompatibilität für die verschiedensten medizinischen Zwecke nutzbar gemacht sind und die gleichzeitig den an medizinische Präparate und Formkörper gestellten Anforderungen hinsichtlich Reinheit, Reproduzierbarkeit, Verträglichkeit und Standardisierbarkeit genügen.

Die Herstellung eines calciumsulfathaltigen medizinischen Präparates erfolgt durch Strahlensterilisation eines pulverförmigen hochreinen Calciumsulfathalhydrates; Vermengen von vier bis sechs Gewichtsteilen, vorzugsweise von etwa fünf Gewichtsteilen des sterilisierten Calciumsulfathalhydrates mit fünf bis drei Gewichtsteilen, vorzugsweise mit etwa vier Gewichtsteilen sterilen Wassers in einem Behälter; Schließen des Behälters und Absenken des Drucks in dem Behälter von Umgebungsdruck auf Werte im Bereich zwischen 1 und 500 mbar, vorzugsweise zwischen 50 und 150 mbar; Herstellen einer Mischung durch Verrühren des Gemenges für etwa ein bis drei Minuten, vorzugsweise für etwa zwei Minuten; Erhöhen des Drucks im Behälter auf Umgebungsdruck.

DE 196 20 117 C1

DE 196 20 117 C1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfathaltigen medizinischen Präparats und ein nach dem Verfahren hergestelltes medizinisches Präparat.

Calciumsulfathaltige Präparate und Formkörper besitzen Eigenschaften, die bei den verschiedensten Anwendungen, insbesondere Anwendungen zur äußerlichen oder innerlichen Heilbehandlung des menschlichen oder tierischen Körpers positiv zum Tragen kommen können. So ist es zum Beispiel seit langem bekannt, aus einem Calciumsulfathalhydrat Gipsverbände zur Ruhigstellung gebrochener Gliedmaßen herzustellen. Da sich Calciumsulfat, insbesondere Calciumsulfathalhydrat aufgrund seiner Adsorptionsfähigkeit als Trägermaterial für verschiedene therapeutische Wirkstoffe eignet und zudem vom menschlichen oder tierischen Körper ohne bekannten Nebenwirkungen vollständig resorbiert wird, wurden ferner Versuche unternommen, wirkstoffgetränkte calciumsulfathaltige Formkörper herzustellen und diese dann zwecks Freisetzung der Wirkstoffe zu implantieren. Diese Versuche scheiterten jedoch, da es bislang nicht gelang, chemisch hochreine und sterile Formkörper mit einstellbarer Porosität und Wirkstoff-Rückhaltefähigkeit herzustellen, die den Richtlinien der Medizinprodukteverordnung und des Arzneimittelrechts genügen. Zur Verringerung einer zu schnellen Resorption von implantaten aus Calciumsulfat wurde auch bereits vorgeschlagen (EP-059 087 A1), die Implantate aus einem Gemisch von pulverförmigem Calciumsulfat und Calciumcarbonat sowie — gegebenenfalls — unter Zugabe eines medizinischen Wirkstoffs aufzubereiten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein — erforderlichenfalls auch als implantierter Formkörper herstellbares medizinisches Präparat und ein Verfahren zu dessen Herstellung anzugeben, die es erlauben, die genannten positiven Eigenschaften von Calciumsulfat, insbesondere dessen Biokompatibilität für die verschiedensten medizinischen Zwecke nutzbar zu machen und gleichzeitig den an medizinische Präparate gestellten Anforderungen hinsichtlich Reinheit, Reproduzierbarkeit, Verträglichkeit und Standardisierbarkeit zu genügen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren mit den folgenden Schritten:

- a) Strahlensterilisation eines pulverförmigen hochreinen Calciumsulfathalhydrates;
- b) Vermengen von 4 bis 6 Gewichtsteilen des sterilisierten Calciumsulfathalhydrates mit 5 bis 3 Gewichtsteilen steriles Wasser in einem Behälter;
- c) Schließen des Behälters und Absenken des Drucks in dem Behälter von Umgebungsdruck auf Werte im Bereich zwischen 1 und 500 mbar;
- d) Herstellen einer Mischung durch Verrühren des Gemenges für etwa 1 bis 3 Minuten;
- e) Erhöhen des Drucks im Behälter auf Umgebungsdruck.

Dabei kann die Saugfähigkeit des auf diese Weise erhältlichen medizinischen Präparats über die zugesetzte Wassermenge sehr genau eingestellt werden, da sich aufgrund des erzeugten Unterdrucks nahezu keine unerwünschten und die Saugfähigkeit verändernden Blasen im Präparat bilden.

Bei der Strahlensterilisation können unterschiedliche

Strahlensterilisationsmethoden, also insbesondere Alpha-, Beta- und Gamma-Strahlensterilisation angewandt werden, wobei sich insbesondere die Gamma-Strahlensterilisation bewährt hat. Die Strahlensterilisation hat gegenüber der bekannten Sterilisationsmethode von Calciumsulfathalhydraten durch Begasung mit Ethylenoxid den Vorteil, daß das Calciumsulfathalhydrat, das ja eine große Adsorptionsfähigkeit besitzt, nicht mit fremden Stoffen, wie z. B. Ethylenoxid in Berührung kommt, die dann von dem Calciumsulfathalhydrat adsorbiert werden. Die herkömmliche Methode der Begasung mit Ethylenoxid führt zu so hohen Restmengen an Ethylenoxid im begasten Calciumsulfathalhydrat, daß dieses nach der Restmengenverordnung und den Medizinprodukte-Richtlinien nicht mehr zur Herstellung von bestimmten medizinischen Präparaten und Formkörpern verwendet werden darf. Die ebenfalls häufig zur Sterilisation verwendete Methode der Autoklavierung kommt bei dem Werkstoff Calciumsulfathalhydrat nicht in Frage, da dieses unter gespannter Wasserdampftatmosphäre abbindet und sich außerdem bei ca. 140 Grad Celsius in das nicht mehr abbindefähige Calciumsulfathydrat umformt. Die erfindungsgemäß verwendete Sterilisationsmethode ist im industriellen Maßstab auf dieses Produkt anwendbar und birgt keine Gefahr für Produkt oder Patienten. Als Ausgangsmaterial kann ein zur Herstellung von Schlickergießformen in der keramischen Industrie verwendetes hochreines Calciumsulfathalhydrat verwendet werden.

Bei der Durchführung des Verfahrens wird mit Vorteil so verfahren, daß die Absenkung des Drucks in dem Behälter vorzugsweise auf 50 bis 150 mbar und innerhalb einer Zeitspanne von etwa 30 bis 90 Sekunden, vorzugsweise innerhalb von etwa einer Minute, erfolgt. Dabei kann es zweckmäßig sein, wenn das Menge aus Calciumsulfathalhydrat und Wasser in dem Behälter vor der Absenkung des Drucks für eine Zeitspanne von etwa 30 bis 90 Sekunden, vorzugsweise etwa einer Minute, ruhengelassen wird.

Bevorzugt erfolgt das Verrühren des Gemenges unter Aufrechterhaltung eines Unterdrucks in dem Behälter. Dies hat den Vorteil, daß eventuell noch in dem Gemenge befindliche Luftbläschen spätestens jetzt aus dem Gemenge austreten.

Je nach Anwendungszweck des mit diesem Verfahren herstellbaren calciumsulfathaltigen medizinischen Präparats kann ein therapeutischer Wirkstoff oder eine therapeutische Wirkstoffkombination dem sterilen Wasser und/oder dem Calciumsulfathalhydrat vor dem Vermengen zugesetzt werden. Wasserunlösliche Stoffe werden dabei vorzugsweise dem pulverförmigen Calciumsulfathalhydrat zugegeben, während wasserlösliche Stoffe dem sterilen Wasser zugemischt werden. In Wasser gelöste Stoffe werden ebenfalls dem sterilen Wasser zugegeben, wobei dann jedoch eine Reduktion des entsprechenden Teils des Wassers um den in dem gelösten Wirkstoff enthaltenen Wasseranteil erfolgt.

Ein erfindungsgemäßes calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat ist z. B. erhältlich durch

- a) Strahlensterilisation eines pulverförmigen hochreinen Calciumsulfathalhydrates;
- b) Einstreuen von 50 g des sterilisierten Calciumsulfathalhydrates in 40 ml in einem Behälter mit einer Rührvorrichtung befindliches steriles Wasser;
- c) Ruhelassen der sich durch das Einstreuen ergebenden Mischung aus Calciumsulfathalhydrat und Wasser für eine Minute;

- d) im wesentlichen luftdichtes Verschließen des Behälters und Absenken des Drucks in dem Behälter auf etwa 95 mbar durch etwa einminütiges Absaugen eines wesentlichen Teils der in dem Behälter über der Mischung befindlichen Luft;
- e) zweiminütiges Verrühren der Mischung unter Aufrechterhaltung des in dem Behälter erzeugten Unterdrucks;
- f) Erhöhen des Drucks in dem Behälter auf Umgebungsdruck und sechsminütiges Ruhenlassen der Mischung.

Durch Beimischen eines therapeutischen Wirkstoffes oder einer therapeutischen Wirkstoffkombination zu dem in dem Behälter befindlichen Wasser vor dem Einstreuen des Calciumsulfathalbhydrates oder zu dem sterilisierten Calciumsulfathalbhydrat ist ein gebrauchsferiges medizinisches Präparat erhältlich, das hervorragende Eigenschaften bei der Freisetzung des Wirkstoffes bzw. der Wirkstoffkombination besitzt und vom menschlichen Körper vollständig resorbierbar ist.

Das calciumsulfathaltige medizinische Präparat eignet sich sowohl ohne als auch mit einem oder mehreren zugesetzten Wirkstoffen zur Verwendung als therapeutisches Mittel, und zwar insbesondere zur Verwendung als flüssig injizierbares, als in pastösem Zustand einstreichbares oder als in ausgehärtetem Zustand implantierbares therapeutisches Mittel. So ist es z. B. möglich, das Präparat in flüssigem Zustand an einer gewünschten Stelle des menschlichen Körpers zu injizieren, so daß es erst im Körper aushärtet und dann z. B. ein abgesplittetes Knochenteil derart fixiert, daß das Anwachsen des Knochenteiles begünstigt wird. Gegenüber den bislang bekannten in vivo stabilisierenden Teilen wie z. B. Schrauben, Nägel, Platten u. dgl. hat das Präparat den Vorteil, vom Körper vollständig resorbiert zu werden, so daß z. B. nach dem Anwachsen eines abgesplitteten Knochenteiles – anders als bei den genannten Schrauben, Nägeln u. dgl. – kein zweiter Eingriff zur Entfernung der stabilisierenden Teile notwendig ist. Gleichzeitig oder alternativ zu dieser fixierenden Wirkung des Präparates kann das Präparat als Trägermatrix für die unterschiedlichsten therapeutischen Wirkstoffe, z. B. Antibiotika, verwendet werden. Bislang erfolgt eine solche Freisetzung von medizinischen Wirkstoffen im wesentlichen durch Kapselung des Wirkstoffes in eine Kunststoffmatrix bzw. durch eine homogene Untermischung unter die gesamte Substanz, bei der es sich in der Regel um einen reinen Kunststoff oder um mit anorganischen Materialien verfüllte Kunststoffe handelt. Verstärkt finden in letzter Zeit sogenannte Lipide Anwendung, die flüssig oder gallertartig durch Einschmieren in offene Wunden oder durch Injektion implantiert werden, dann hydratisieren und sich so bis zu einem gewissen Grade verfestigen. Die Festigkeit und Körperkonsistenz baut sich im Lauf der Zeit ab, wobei jedoch in der Anfangszeit die äußere Form weitestgehend erhalten bleibt und der Resorptionsvorgang in einer allgemeinen Lockerung der gesamten Struktur erfolgt. Erst danach wird die äußere Geometrie nachhaltig abgebaut. Die Freisetzung von medizinischen Wirkstoffen erfolgt bei diesen Implantaten mit einer hohen Anfangsrate und einem schnellen Abklingen mit längerer Nachlaufzeit. Ferner sind sogenannte Zementplomben bekannt, bei denen ein meist wirkstoffhaltiger Knochenzement, der normalerweise zur Fixierung von Prothesen verwendet wird, angerührt und als teigige Masse in den Implantationsort hineingedrückt wird. Mit diesen Zementplom-

ben kann eine Wirkstofffreisetzung über mehrere Wochen hinweg erzielt werden. Zementplomben sind in der Regel resorptionsbeständig, müssen aber nicht unbedingt entfernt werden. Kunststoffe, Lipide und Zementplomben werden vom Organismus zwar als nicht-körperfremdlich toleriert, agieren jedoch stets als Fremdkörper. Im Falle der Lipide erfolgt eine Auflösung der Trägermatrix, so daß sich das Implantat selbst eliminiert, jedoch sind die Abbauprodukte nicht direkt vom Körper verwertbar. Im Falle der Zementplomben liegt das Implantat als Langzeitimplantat im Organismus, wobei austretende Monomere zumindest anfänglich toxisch wirken. Das erfindungsgemäße Präparat erlaubt demgegenüber eine verbesserte Wirkstofffreisetzung auch über einen langen Zeitraum bei hoher Biokompatibilität und wird zudem vom Körper vollständig resorbiert.

Das erfindungsgemäße calciumsulfathaltige medizinische Präparat kann auch als vor dem implantieren in den Körper ausgehärteter oder abgebundener Formkörper hergestellt werden, wobei der Formkörper im wesentlichen kugelförmige, zylinder- oder quaderförmige Gestalt aufweisen kann. Dabei kann das medizinische Präparat auch aus einer Vielzahl einzelner, aus einem Draht oder einem Faden, vorzugsweise einem Faden aus vollständig resorbierbarem Material aufgerauhter Formkörper bestehen, wofür die einzelnen Formkörper dann zweckmäßig mit einer Durchgangsöffnung zur Durchführung des Fadens oder Drahts versehen sind.

Solche Formkörper sind an gewünschten Stellen im menschlichen oder tierischen Körper implantierbar und geben in genau vorherberechenbarer Weise den jeweiligen Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination frei. Gegenüber den bekannten, auf einem Draht aufgefädelten Formkörpern aus Polymethylmetacrylat haben sie den Vorteil, daß sie vollständig im Körper resorbiert werden können, während die Polymethylmetacrylat-Formkörper nach der Wirkstofffreisetzung wieder aus dem Körper entfernt werden müssen, was einen zweiten Eingriff bedeutet, der schmerhaft ist und eine heilende Wunde im Innern wieder aufreißt.

Nachfolgend werden einige Beispiele zur Durchführung des Verfahrens sowie zur Anwendung der nach dem genannten Verfahren hergestellten medizinischen Präparate gegeben.

Beispiel 1: Es liegt eine geschlossene Radiustrümmerfraktur des Handgelenkes vor. Nach der Korrektur der Gelenkstelle und der Justierung der Trümmerstücke unter Röntgenkontrolle müßte das Gelenk für mehrere Wochen ruhiggestellt und fixiert werden. Verwendet wird hierzu eine feste Fixierung durch einen angelegten Gipsverband. Im Verlauf des Heilungsprozesses erfolgt eine Muskel- und Gewebemigration, so daß das Gelenk in seiner Gipsfixierung Spielraum erhält und keine feste Plazierung der Knochen-Trümmerstücke mehr gewährleisten kann. Als Folge dieser Gipsverbandslockerung kann es nun passieren, daß das Gelenk aus seiner korrigierten Stellung herausrutscht und in unkontrollierter Fehlstellung zusammenwächst. Das erfindungsgemäß zubereitete Präparat läßt sich nun flüssig injizieren und kann eine solche Dislokation verhindern. Gleichzeitig wird es möglich, durch Zugabe von einem therapeutischen Wirkstoff oder einer therapeutischen Wirkstoffkombination einen Infektionsschutz zu gewährleisten und/oder andere Wirkstoffe an der Defektstelle freizusetzen.

Beispiel 2: Zur Behandlung einer Trümmerfraktur des Oberschenkels (offener Bruch) ist es bislang üblich, den

Knochen mittels konventioneller Techniken zu schienen, zu nageln und die Trümmerstücke zu fixieren. In das unmittelbare Umfeld des Bruches und des Operationsgebietes werden üblicherweise zur Infektionsprophylaxe ein Antibiotikaträger, meist in Form von Polymethylmetacrylatkugeln, die auf einer Drahtlitze aufgefädelt sind und ein Antibiotikum freisetzen, implantiert. Das Ende der Drahtlitze ragt dabei aus der Wunde heraus. Später wird die Kette an dem Drahtlitzenende aus dem Wundgebiet herausgezogen. Bei einer anderen bekannten Methode wird in das Wundgebiet ein mit Antibiotika geränktes Kollagenvlies implantiert und eine Drainage zur Sekretabführung gelegt. Mittels erfundungsgemäßer wirkstoffhaltiger Formkörper kann die Funktion der Wirkstofffreisetzung nun wie bei den Polymethylmetacrylatkugeln erfolgen, ohne daß das Ende des Implantates aus der Wunde herausragt (was immer eine Infektionsgefahrensteile darstellt) und ohne daß das Implantat nach seiner Funktionszeit entfernt werden müßte, da es sich selbst auflöst. Anders als bei der Verwendung von Kollagenvliesen kommt es auch nicht zu einer extremen Sekretbildung.

Beispiel 3: Zur *in vivo* Fixierung eines Bruches werden 50 g strahlensterilisiertes Calciumsulfathalhydrat in eine Vorlage von 40 ml sterilen Wassers eingestreut. Nach einer Wartezeit von einer Minute wird der Vorlagenbehälter verschlossen und die in dem Vorlagenbehälter befindliche Luft abgesaugt, so daß der Druck in dem Behälter auf etwa 100 mbar absinkt. Nach weiteren zwei Minuten wird unter Aufrechterhaltung des Unterdruckes über einen Zeitraum von zwei Minuten intensiv mit einem in dem Behälter vorgesehenen Rührer das Gemenge aus Calciumsulfathalhydrat und Wasser durchmischt. Sodann wird der Druck in dem Behälter wieder auf Umgebungsdruck erhöht und die Mischung für etwa 4 Minuten ruhengelassen. Das Gemisch wird über eine Kanüle innerhalb von weiteren etwa 5 Minuten in das Implantationsgebiet gespritzt und die Implantationssteile wird für ca. 20 Minuten stillgehalten. Danach erfolgt eine äußere Fixierung des Bruches in herkömmlicher Weise, z. B. mittels Gipsverband.

Beispiel 4: Wie Beispiel 3, jedoch werden in dem Wasser vor der Zugabe des Calciumsulfathalhydrates etwa 4 g Gentamyzinsulfat gelöst.

Beispiel 5: Wie Beispiel 3, jedoch werden dem Wasser vor dem Einstreuen des Calciumsulfathalhydrates einiger µg Knochenwachstumsfaktor zugesetzt.

Beispiel 6: Anmischung des Präparates wie in den Beispielen 3 bis 5, jedoch wird das Präparat nicht über eine Kanüle injiziert, sondern nach dessen Übergang in die pastöse Phase mittels eines Spachtels in eine Defektstrecke gestrichen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfathaltigen medizinischen Präparates mit den folgenden Schritten:
 - a) Strahlensterilisation eines pulverförmigen hochreinen Calciumsulfathalhydrates;
 - b) Vermischen von 4 bis 6 Gewichtsteilen des sterilisierten Calciumsulfathalhydrates mit 5 bis 3 Gewichtsteilen steriles Wasser in einem Behälter;
 - c) Schließen des Behälters und Absenken des Drucks in dem Behälter von Umgebungsdruck auf Werte im Bereich zwischen 1 und 500 mbar;

d) Herstellen einer Mischung durch Verrühren des Gemenges für etwa 1 bis 3 Minuten;

e) Erhöhen des Drucks im Behälter auf Umgebungsdruck.

2. Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfathaltigen medizinischen Präparates nach Anspruch 1; dadurch gekennzeichnet, daß die Absenkung des Drucks in dem Behälter vorzugsweise auf 50 bis 150 mbar und innerhalb einer Zeitspanne von etwa 30 bis 90 Sekunden, vorzugsweise innerhalb von etwa 1 Minute, erfolgt.

3. Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfathaltigen medizinischen Präparates nach Anspruch 1 oder 2; gekennzeichnet durch den zusätzlichen Schritt des Ruhenlassens des Gemenges aus Calciumsulfathalhydrat und Wasser in dem Behälter vor der Absenkung des Drucks in dem Behälter für eine Zeitspanne von etwa 30 bis 90 Sekunden, vorzugsweise etwa 1 Minute.

4. Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfathaltigen medizinischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Verrühren des Gemenges unter Aufrechterhaltung eines Unterdrucks in dem Behälter erfolgt.

5. Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfathaltigen medizinischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 4, gekennzeichnet durch den zusätzlichen Schritt des Beimischens eines therapeutischen Wirkstoffes oder einer therapeutischen Wirkstoffkombination zu dem sterilen Wasser vor dem Vermengen mit dem Calciumsulfathalhydrat.

6. Verfahren zur Herstellung eines calciumsulfathaltigen medizinischen Präparates nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch den zusätzlichen Schritt der Beimischung eines therapeutischen Wirkstoffes oder einer therapeutischen Wirkstoffkombination zu dem sterilisierten Calciumsulfathalhydrat vor dem Vermengen mit dem Wasser.

7. Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat; erhältlich durch

- a) Strahlensterilisation eines pulverförmigen hochreinen Calciumsulfathalhydrates;
- b) Einstreuen von 50 g des sterilisierten Calciumsulfathalhydrates in 40 ml in einem Behälter mit einer Rührvorrichtung befindliches steriles Wasser;
- c) Ruhenlassen der sich durch das Einstreuen ergebenden Mischung aus Calciumsulfathalhydrat und Wasser für eine Minute;
- d) im wesentlichen luftdichtes Verschließen des Behälters und Absenken des Drucks in dem Behälter auf etwa 95 mbar durch etwa einminütiges Absaugen eines wesentlichen Teils der in dem Behälter über der Mischung befindlichen Luft;
- e) zweiminütiges Verrühren der Mischung unter Aufrechterhaltung des in dem Behälter erzeugten Unterdrucks;
- f) Erhöhen des Drucks in dem Behälter auf Umgebungsdruck und sechsminütiges Ruhenlassen der Mischung.

8. Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat nach Anspruch 7, erhältlich durch den zusätzlichen Schritt des Beimischens eines therapeutischen Wirkstoffes oder einer therapeutischen Wirkstoffkombination zu dem in dem Behälter befindlichen Wasser vor dem Einstreuen des Calciumsulfat-

halbhydrates.

9. Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat nach Anspruch 7 oder 8, erhältlich durch den zusätzlichen Schritt der Beimischung eines therapeutischen Wirkstoffes oder einer therapeutischen Wirkstoffkombination zu dem sterilisierten Calciumsulfathalbhydrat vor dem Einstreuen in das Wasser. 5

10. Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es als flüssig injizierbares Präparat, als in pastösem Zustand einstreichbares Präparat oder als in ausgehärtetem Zustand implantierbares Mittel formuliert ist. 10

11. Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat 15 nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß es im wesentlichen kugelförmige, zylinder- oder quaderförmige Gestalt aufweist.

12. Calciumsulfathaltiges medizinisches Präparat 20 nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Formkörper eine Durchgangsöffnung zur Durchführung eines Fadens oder Drahtes aufweist.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -